

シンガポール、ドイツなど 13 カ国、15 施設の病院が研究チームを組織し、老化様現象が急速に進行する皮膚弛緩症の発症原因が、PYCR1 遺伝子の変異にあることを突き止めた。皮膚弛緩症は、患者数が全世界に非常に少なく、原因の解明が困難であったが、この共同研究により、すべての患者の特定の PYCR1 遺伝子に変異があり、これが発症の原因であると判明した。PYCR1 遺伝子はアミノ酸の 1 つであるプロリンの生合成に関与しており、皮膚弛緩症でみられる老化様現象は、代謝異常と深く関わることを示唆された。この遺伝子は老化様現象が進行する過程でのミトコンドリアの形状にも深く関与していることから、正常な加齢における老化共通の課題を説明する鍵にもなる可能性がある」と期待される。今回の国際共同研究の成功は、希少な遺伝病の病因解明の今後の研究の方向性を示したものと言える。

トピックス / 国際協力により皮膚弛緩症の原因遺伝子を同定

シンガポールの Agency for Science, Technology and Research (A*STAR) の Institute of Medical Biology (IMB) の Reversade 博士らの国際研究チームは、皮膚弛緩症 (autosomal recessive cutis laxa) として知られる遺伝子疾患の原因が、PYCR1 と呼ばれる 1 つの遺伝子の変異に起因することを突き止めた。

この研究は、シンガポール、ドイツをはじめとする 13 カ国、15 施設の病院が研究チームを組織し、皮膚弛緩症患者 22 家系計 35 患者の遺伝子サンプルを分析することによって行われた。

皮膚弛緩症は、通常生後 6 ヶ月から 2 年という幼年期に発症し、皮膚のたるみやしわの増加、骨密度の減少、頭髮脱毛という老化様現象が急速に進行することで知られている。患者数は全世界でも非常に少なく、遺伝子の変異が原因であることが判っているが、どの部位の変異によって起こるのか、複数遺伝子の変異か単独遺伝子の変異かなどの詳細は、わずかな患者の症例研究での解明は困難である。今回、シンガポール、ドイツをはじめとする、患者を抱える世界の臨床施設が研究チームを組み、より多くの症例を集めることによって、初めて解析が可能になった。

その結果、すべての皮膚弛緩症患者の第 17 番染色体上にある PYCR1 遺伝子の数ヶ所に変異があり、これが発症の原因であることが判明した。さらに、PYCR1 遺伝子は、正常細胞内のミトコンドリアで発現していることが確認され、患者の変異した PYCR1 が発現するとミトコンドリアの形状が大きく変化し、細胞死が誘導されるというメカニズムによって発症すること

が見出された。

PYCR1 遺伝子はアミノ酸の 1 つであるプロリンの生合成に関与している。PYCR1 遺伝子の変異が皮膚弛緩症の原因となっていることから、皮膚弛緩症でみられる種々の老化様現象は、代謝異常と深く関わることを示唆される。

PYCR1 遺伝子は細菌、植物、昆虫、脊椎動物などに広く存在している。そこで、魚のパラバイオーシス (併体接合) モデルを作製し、実験に用いた。パラバイオーシスモデルとは、遺伝子の正常個体と異常個体が同一循環器系を持って繋がった状態の実験動物である。この系で正常個体と PYCR1 遺伝子欠損させた個体の成長過程へ及ぼす影響を比較した結果、正常個体でも皮膚細胞のミトコンドリアの機能が顕著に変化し細胞死が増加することとともに、骨の成長の抑制や骨密度の低下することが観察され、PYCR1 遺伝子が皮膚弛緩症の原因遺伝子であることが証明された¹⁾。

論文の中で研究者らは、この遺伝子は老化様現象が進行する過程でのミトコンドリアの形状に深く関与していることから、正常な加齢における老化共通の課題を説明する鍵にもなる可能性がある」と示唆している。

シンガポールの A*STAR は、希少な症例のサンプルを国際研究により統合した結果初めてもたらされた成果であると、その研究意義をプレスでコメントしている²⁾。この国際共同研究の成功は、希少な遺伝病の病因解明に、国際的協力が有効な方法であることを示したものであり、今後の研究の方向性を示すものと言えよう。

参 考

- 1) Reversade B. et al., Mutations in *PYCR1* cause cutis laxa with progenoid features, *Nature Genet.* 41, 1016–1021 (2009)
- 2) Press release 1 Sept. 2009 SCIENTISTS UNLOCK SECRET TO YOUTHFUL SKIN
http://www.news.gov.sg/public/sgpc/en/media_releases/agencies/astar/press_release/P-20090901-1/AttachmentPar/0/file/Press%20Release_IMB_Nature%20Genetics_1Sep09.pdf